

"L'Espoir dans le traitement du Lupus Érythémateux Systémique Sévère Réfractaire : La Percée des Cellules CAR-T"

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune chronique au cours de laquelle se succède des périodes successives de poussées et de rémissions, dont la durée et la qualité peuvent varier. Cette pathologie est caractérisée par une inflammation de plusieurs tissus, la production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires et une hyper activité des lymphocytes B auto-réactives. Elle présente un éventail très large de manifestations cliniques : cutanée, musculo-articulaire, cardio-respiratoire, gastro-intestinale, rénale, hématologique, neurologique et ophtalmique. Les traitements de première intention du LES reposent sur l'utilisation de différents types de médicaments, corticoïdes, antipaludéens, immunosuppresseurs ou immuno-modulateurs, utilisés seuls ou en association selon des schémas de référence. Néanmoins, le LES demeure un défi complexe, particulièrement lorsqu'il se manifeste sous des formes sévères. Si la plupart des patients rentrent en rémission grâce aux traitements conventionnels, il existe un certain nombre de patients (15 à 20 %) résistants et réfractaires et dont l'évolution reste péjorative associée à une morbidité et une mortalité élevées en raison de l'évolutivité de la maladie et du risque de complications (infectieuses, néoplasiques, vasculaires et métaboliques) liées aux traitements.

Le lupus érythémateux systémique fait donc encore l'objet d'études aussi bien sur la physiopathologie et les mécanismes d'activation de la pathologie mais également sur des nouvelles thérapeutiques. Plus récemment, l'utilisation de médicaments de thérapies innovantes (MTI), dont l'effet thérapeutique est médié par des cellules génétiquement modifiées ou non, constitue une approche prometteuse tel que:

- Les cellules stromales mésenchymateuses, isolées à partir de nombreux tissus (moelle osseuse, tissu adipeux, placenta, cordon ombilical et autres), reconnues pour leurs propriétés immunosuppressives, immunomodulatrices et leur capacité à favoriser la réparation tissulaire. Il a été démontré une bonne tolérance immédiate, à moyen et court termes des CSM, avec peu d'évènements indésirables graves et une diminution de l'activité de la maladie lupique jusqu'à un an après l'injection.
- Les lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (en anglais Chimeric Antigen Receptors-T cells) faisant partie des Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI) et plus particulièrement des médicaments de thérapies géniques. Selon la réglementation un MTI de thérapie génique est définie comme une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique. Et dont l'effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.

L'Immunothérapie CAR-T : Une Approche Innovante dans le Lupus Érythémateux Systémique Sévère Réfractaire

Les CAR-T cells sont des lymphocytes T génétiquement modifiés dont les récepteurs sont modifiés par ingénierie génétique pour exprimer des récepteurs antigéniques chimériques ciblant spécifiquement les cellules impliquées dans les voies d'activation de diverses maladies. Cette modification permet de rediriger la spécificité des lymphocytes T envers un antigène cible, et d'améliorer l'efficacité de la réponse cytotoxique vis-à-vis des cellules exprimant cet antigène. Cette technologie est connue depuis près de 20 ans et dont l'efficacité est aujourd'hui démontrée pour le traitement de certaines hémopathies lymphoïdes avancées.

Des études sur des modèles cellulaires et animaux ont démontré que ces cellules agissaient sur l'activité des lymphocytes B dans les maladies auto-immunes et notamment dans le LES. Ainsi, les CAR-T cells abrogent l'auto-immunité spécifique anti B et l'inflammation d'organes dans des modèles murins. Cette approche personnalisée permet de reprogrammer les cellules du système immunitaire du patient pour cibler directement les cellules auto-immunes responsables des lésions. Ainsi les lymphocytes T génétiquement modifiés ciblent et éliminent les lymphocytes B auto-réactifs et leurs précurseurs responsables de la sécrétion des auto anticorps pathogènes, afin de rétablir la tolérance dans les organes affectés. L'efficacité de l'utilisation des CAR-T cells pour le traitement de certaines maladies auto-immunes sévères résistantes aux traitements classiques (5 patients avec Lupus Systémique, 2 patients avec Scléromyosite) a été rapportée pour la première fois en 2021 par l'équipe d'Erlangen en Allemagne. Il a ainsi été démontré que la production de cellules CAR-T chez ces patients atteints de maladies auto-immunes est réalisable et leur administration a été bien tolérée, permettant dans tous les cas d'arrêter les traitements immunosuppresseurs préalable et d'observer des

rémissions durables¹. Depuis cette date, une collaboration académique entre la plateforme de coordination du centre de référence MATHEC-SFGM-TC :Maladie Auto-immune et Thérapie Cellulaire (www.mathec.com) à l'hôpital St Louis et l'équipe d'Erlangen a été développée pour faciliter l'accès aux soins des patients dans ce cadre, pour définir indications détaillées, les contre-indications à ces traitements, et les zones de prudence pour chaque type de MAI, ainsi que le bilan diagnostique, la prise en charge clinique et les protocoles de surveillance clinique, paracliniques et immunitaire pour ces traitements innovants en France et en Europe². À l'heure actuelle, 35 patients au total en Europe avec MAI ont pu être traités par CAR-T cells par l'équipe allemande des Pr Georg Schett et Andreas Mackensen. Les résultats observés en 2021 sont confirmés en 2024 dans une publication du New England Journal Medicine comprenant notamment 8 patients atteint de LES sévère, traités par CART cells et entrés en rémission complète durable (jusqu' 20 mois de suivi) avec une activité clinique (SLEDAI-2K) réduite à zéro sans nécessité de traitement immunosuppresseur. Ces données offrent une vision sur de nouvelles possibilités thérapeutiques pour contrôler l'activité de certains patients atteints notamment de LES par ces cellules autologues modifiées. Néanmoins, l'utilisation des thérapies cellulaires innovantes telles que les CAR-T, demeure des indications d'exception chez des patients atteints de MAI sévères résistantes aux traitements classiques et présente des spécificités par rapport aux médicaments traditionnels, dans la prise en charge clinique et le suivi des patients traités.

Un parcours patient cadré

Le centre hospitalier qui administre les CAR-T cells doit disposer d'une autorisation de l'ARS pour l'administration de CAR-T cells autologues, selon l'Arrêté du 19 mai 2021. L'administration des cellules CAR-T nécessite la collaboration entre différents acteurs du secteur hospitalier et un circuit de soins spécifiques (objet de recommandation de bonnes pratiques françaises du groupe MATHEC-SFGM-TC (Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire) sous l'égide de la Société Française de Greffe de Moelle – Thérapie Cellulaire, selon des procédures réglementées (ARS, ANSM, HAS), incluant notamment le travail :

- En binôme des spécialistes référents hématologues pour la thérapie CAR-T, qui valident la faisabilité et sont responsables de l'administration des CAR-T cells et de la gestion des complications durant l'hospitalisation et du suivi ambulatoire avec les médecins référents spécialistes pour la maladie auto-immune (MAI) initiale (ici le LES) qui identifient les malades et assurent le suivi de la pathologie ;
- Des équipes de cytophérèse pour le prélèvement de cellules ;
- Des unités de thérapie cellulaire et de la pharmacie à usage intérieur en charge de la commande et du suivi des différentes étapes de réception, stockage et décongélation du produit transformé ;
- Un laboratoire de biologie médicale, et un laboratoire de recherche ou de bio-monitoring encadrant le suivi biologique.

Perspectives

Alors que les essais cliniques progressent, il est crucial de souligner que l'immunothérapie CAR-T pour les MAI demeure au stade expérimental. Des recherches approfondies, des essais cliniques étendus et une collaboration continue entre les chercheurs, les professionnels de la santé et les associations de patients sont essentiels pour évaluer la sécurité et l'efficacité à court et long terme de cette approche thérapeutique.

C'est dans cette vision que l'équipe MATHEC-SFGM-TC, sous l'égide de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), en collaboration avec le Service de Hématologie, l'Unité de Thérapie Cellulaire et la Pharmacie de l'Hôpital Saint Louis, spécifiquement accrédités pour l'administration de thérapies innovantes, travaillent ensemble au traitement de patients dans le cadre d'une étude clinique de phase I/II visant à administrer des CAR-T cells autologues chez des patients avec LES réfractaire prochainement ouverte en France à Paris Saint-Louis et prochainement à Lille, Rennes, Montpellier. Les objectifs de cette étude sont premièrement d'évaluer la tolérance du traitement et secondairement de mesurer l'efficacité du traitement sur la réponse clinique, l'évolutivité de la maladie par des scores d'activité, de qualité de vie, le tout en évaluant les comorbidités et la dose quotidienne requise de corticoïdes après traitement.

[Pourront recevoir ce traitement, les patients respectant les critères suivants:](#)

Critères d'inclusion :

- Age \geq 18 ans
- Diagnostic de lupus systémique selon les critères de classification 2019 ACR/EULAR

¹ Mougiakakos et al., « CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus ».

² Greco et al., « Innovative cellular therapies for autoimmune diseases ».

- Maladie active au moment du dépistage, définie comme au moins un système organique majeur atteint avec un score BILAG A (à l'exclusion des systèmes musculo-squelettique, cutanéomuqueux et/ou constitutionnel).
- Présence d'auto-anticorps anti-dsDNA, anti-histone, anti-chromatine, et/ou anti-Sm
- Réponse insuffisante aux glucocorticoïdes et à au moins 2 des traitements suivants, utilisés pendant au moins 3 mois chacun: cyclophosphamide, acide mycophénolique ou ses dérivés, belimumab, azathioprine, anifrolumab, méthotrexate, rituximab, obinutuzumab, ciclosporine, tacrolimus ou voclosporine.
 - i) Une réponse insuffisante est définie comme une absence de réponse, une réponse insuffisante ou une absence de réponse maintenue à des doses appropriées. L'intolérance n'est pas considérée comme une réponse insuffisante.
 - ii) L'utilisation du méthotrexate et de l'azathioprine comptera pour 1 dans le calcul du nombre de traitements échoués

Critères d'exclusion :

- Diagnostic de Lupus systémique induit par des médicaments plutôt qu'un lupus idiopathique
- Diagnostic d'autre maladie auto-immune systémique (sclérose en plaques, psoriasis, maladies inflammatoires de l'intestin, etc...). Les participants atteints de diabète sucré auto-immun de type I, de maladie auto-immune de la thyroïde, de maladie cœliaque ou de syndrome de Sjögren secondaire ne sont pas exclus.
- Syndromes de chevauchement du Lupus systémique, y compris, mais sans s'y limiter, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie et les maladies mixtes du tissu conjonctif.
- Pathologie récente ou actuelle cliniquement significative du système nerveux central

Dans le cadre du protocole, toutes les indications potentielles de traitement par CAR-T anti CD19 et l'éligibilité pour la procédure seront évaluées et validées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale MATHEC- SFGM-TC. L'équipe du CRMR MATHEC St-Louis a élaboré un certain nombre d'outils et de documents pour faciliter l'information et l'accès au soin pour tous les patients concernés et pour leurs médecins spécialistes ou généralistes. Ces documents sont accessibles et mis à jour régulièrement sur le site www.mathec.com. Les différents spécialistes en charge de ces nouvelles approches thérapeutiques sont à votre disposition pour discuter pour tout patient candidat éventuel à un traitement par CAR-T Cells.

Si vous êtes intéressé ou souhaitez avoir d'autres informations, par téléphone ou par email :

- Ingrid Munia: ingrid.munia@aphp.fr , 01 42 38 50 43 (Technicienne Etudes Cliniques, Sénior)
- Mme Esteves (secrétariat MATHEC) : 01 42 49 97 64
- Allo MATHEC: allo.mathec.sls@aphp.fr

Ingrid MUNIA, Technicienne d'études cliniques Sénior,
CRMR MATHEC